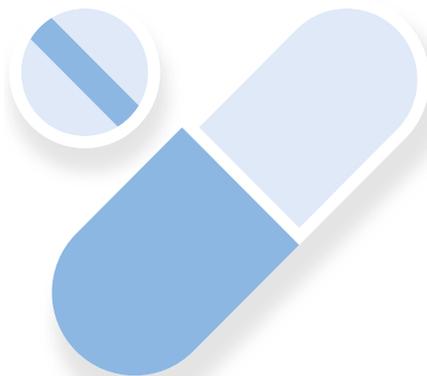


# Farmaci

equivalenti e biosimilari  
in ambito sclerosi multipla

GUIDA PER GLI OPERATORI SANITARI



**SCLE  
ROSI  
MULT  
iPLA**  
associazione  
italiana

un mondo  
libero dalla SM

AISM. INSIEME, UNA CONQUISTA DOPO L'ALTRA



# Farmaci

equivalenti e biosimilari  
in ambito sclerosi multipla

GUIDA PER GLI OPERATORI SANITARI

## **Associazione Italiana Sclerosi Multipla APS-ETS**

Testi a cura di: Grazia Rocca e Alessia Villani

Hanno collaborato: Paolo Bandiera, Tommaso Manacorda, Giorgia Franzone, Piero Lamendola, Manuela Percario

Coordinamento editoriale: Manuela Capelli

Pubblicato e distribuito da:  
Associazione Italiana Sclerosi Multipla APS-ETS  
Via Operai, 40 - 16149 Genova

Copyright AISM 2023

Prima edizione: 2023

Tutti i diritti sono riservati.  
È vietata la riproduzione con qualsiasi mezzo, anche se parziale,  
senza il permesso scritto dell'editore.

Impaginazione: Francesca Massa

Stampa: Stampa Ditta Lang srl  
ISBN - 978-88-7148-168-5

# Premessa

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica tra le più comuni e gravi del sistema nervoso centrale. È la prima causa di disabilità neurologica nei giovani adulti. L'esordio avviene solitamente intorno ai 30 anni con diagnosi tra i 20 e i 40 anni, ma può riguardare anche bambini e adolescenti (circa il 5% di casi) e gli anziani.

Si stima che le persone con sclerosi multipla in Italia siano oltre 137.000 (dato 2022), più di 3.600 nuovi casi ogni anno e una prevalenza media di 215 persone con SM su 100.000 abitanti (prevalenza che aumenta quasi del doppio, nel caso della Sardegna). Ad essere maggiormente colpite sono le donne, con un rapporto di 2 a 1 rispetto agli uomini.

Al momento della diagnosi circa l'80-85% delle persone manifesta una forma a ricadute e remissione, mentre un 10-15% circa, presenta una forma primariamente progressiva. In generale, circa il 65% delle forme a ricaduta e remissione dopo un periodo di tempo variabile sviluppa una forma progressiva (secondaria progressiva).

I sintomi che si possono manifestare variano da persona a persona, alcuni possono ripetersi con maggiore frequenza, altri modificarsi e aggravarsi con livelli diversi di gravità nel corso della storia di malattia. I più ricorrenti interessano la vista, la sensibilità, la mobilità, problemi sfinterici, fatica e difficoltà cognitive che possono determinare in vario modo difficoltà nel sostenere i ritmi e le attività della vita quotidiana. Per questo, molto spesso, le persone con SM sono costrette a trovare nuovi equilibri e nuove strategie, a volte in modo più repentino, altre nel corso del tempo.

Tuttavia, a partire dalla metà degli anni Novanta, l'avvento di farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia, e dunque il raggiungimento di una disabilità medio-grave, ha determinato un impatto positivo sulla qualità di vita delle persone con SM.

Il progresso della ricerca scientifica, inoltre, ha permesso a partire dai primi anni Duemila di identificare un gruppo di malattie simili, ma distinte dalla sclerosi multipla e perciò molto spesso definite come "patologie correlate alla SM". Si tratta in particolare delle malattie dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD), un

gruppo di malattie rare che colpiscono meno di 5 persone su 100.000 abitanti e con un esordio più frequente tra i 35 e i 45 anni.

Si tratta di disturbi che riguardano in modo particolare la donna, con una prevalenza 4-9 volte maggiore rispetto agli uomini, di origine autoimmune e associata – nella maggioranza dei casi – alla presenza di particolari anticorpi la cui scoperta ha appunto permesso di identificare tali disturbi come una patologia a sé stante e non una variante della SM.

# Introduzione

Il pieno ed effettivo accesso ai farmaci modificanti la malattia e ai farmaci sintomatici è da sempre un tema centrale nell'ambito della presa in carico della persona con sclerosi multipla, nonché dell'Agenda della SM e patologie correlate 2025. I progressi scientifici degli ultimi decenni hanno infatti dimostrato in modo tangibile quanto una diagnosi precoce e l'avvio tempestivo di un percorso terapeutico con farmaci efficaci possano avere un impatto positivo sul decorso della malattia e, di conseguenza, sulla qualità di vita della persona con SM o patologie correlate.

In questo contesto, dunque, è quanto mai importante e attuale occuparsi di un tema altrettanto cruciale: l'utilizzo, anche nell'ambito della sclerosi multipla e delle patologie correlate, di farmaci biosimilari ed equivalenti.

L'impiego di questi farmaci nell'ambito della cura della sclerosi multipla e delle altre patologie correlate, in sostituzione dei prodotti farmaceutici brandizzati di cui è scaduto il brevetto, è oggi al centro di un importante dibattito che coinvolge diversi portatori di interessi: da un lato, le Istituzioni e gli Enti Regolatori; dall'altro, medici e pazienti. Ognuno con le proprie posizioni e legittime considerazioni relative alla sostenibilità della spesa farmaceutica e all'efficacia e sicurezza di questi medicinali.

AISM, da sempre impegnata nell'affermazione del diritto di ciascuna persona con sclerosi multipla o patologie correlate all'effettivo e tempestivo accesso ai farmaci su tutto il territorio nazionale, riconosce e sostiene l'opportunità di un corretto impiego dei prodotti medicinali biosimilari ed equivalenti nel trattamento della SM e delle patologie correlate, sottolineando, tuttavia, la necessità di garantire sia il re-investimento delle risorse derivanti dalle economie realizzate attraverso l'impiego di tali prodotti, in ricerca e innovazione nel medesimo comparto terapeutico (Punto 1.3, lett. e dell'Agenda della sclerosi multipla e patologie correlate 2025), sia il coinvolgimento attivo e consapevole delle persone con SM e patologie correlate, nei processi di scelta terapeutica che le riguardano.

In tal senso è quanto mai fondamentale una corretta ed esaustiva conoscenza, da parte dell'operatore sanitario (neurologo, infermiere, etc.), rispetto all'efficacia

e alla sicurezza dei farmaci biosimilari ed equivalenti, per rassicurare la persona con SM o con patologie correlate sugli effetti delle terapie non brandizzate e, per quanto possibile, renderla consapevole rispetto alle più ampie logiche di opportunità – in termini di reinvestimento in innovazione – che l'utilizzo di tali medicinali può portare nel medio-lungo periodo.

Questa pubblicazione, rivolta in modo specifico agli operatori sanitari, si propone di fornire uno strumento utile al dialogo e al confronto con le persone con sclerosi multipla e patologie correlate, su argomenti – come quello dei farmaci biosimilari ed equivalenti – difficili da trattare a causa dell'elevato tecnicismo che li contraddistingue.

## Farmaci e sclerosi multipla

---

Per le persone con sclerosi multipla iniziare tempestivamente un percorso terapeutico efficace è essenziale: pur in assenza di una cura definitiva, negli ultimi venticinque anni il progresso scientifico ha permesso un importante ampliamento dei trattamenti farmacologici disponibili, in grado di contenere la progressione della malattia e limitarne, quindi, l'impatto sulla qualità di vita.

Le terapie disponibili per la sclerosi multipla sono usualmente distinte in: terapie dell'attacco, per il trattamento delle ricadute; terapie a lungo termine, c.d. "modificanti il decorso" (DMT, Disease Modifying Treatment, o DMD, Disease Modifying Drugs); e terapie sintomatiche.

Come è noto, le terapie dell'attacco sono quasi esclusivamente farmaci steroidei (corticosteroidi), il cui meccanismo d'azione agisce sulla riduzione della durata della ricaduta con benefici anche sugli esiti residui (un miglioramento clinico rapido, ma non duraturo). Le terapie modificanti il decorso della malattia, invece, si riferiscono a un ampio spettro di prodotti medicinali che appartengono a diverse categorie farmacologiche ma che condividono lo stesso meccanismo di azione: contrastano la degenerazione delle lesioni mieliniche, riducendo quindi l'accumulo di disabilità nel tempo. Se in questo ambito i farmaci equivalenti o biosimilari sono ancora una novità, diverso è invece per i farmaci sintomatici, utilizzati per il trattamento dei diversi sintomi legati alla malattia. Appartenenti a varie categorie farmacologiche, i farmaci sintomatici offrono già da tempo un ampio ventaglio di prodotti equivalenti cui il clinico può fare riferimento per un'efficace gestione della sintomatologia della SM.

L'utilizzo dei farmaci equivalenti, chiamati in gergo comune generici, per la terapia sintomatica è quindi un'opportunità perseguita quotidianamente e che, per tale ragione, non desta dubbi e sospetti come invece avviene in riferimento alle terapie a lungo termine. Di fatto, la commercializzazione di un numero sempre maggiore di farmaci estende in modo significativo le possibilità di attuare concretamente il concetto di "personalizzazione della terapia", ma il timore che la scelta del farmaco sia solo frutto di politiche indiscriminate di contenimento dei costi, determina resistenze e dubbi in alcuni pazienti e operatori sanitari.

Per questo, con particolare riferimento alla sclerosi multipla, è quanto mai importante: da un lato, fare informazione verso le persone, affinché possano partecipare consapevolmente alle scelte terapeutiche condivise dal neurologo, anche in ottica di compliance; dall'altro, guardare ai farmaci equivalenti e biosimilari quale opportunità concreta per garantire – quando possibile – terapie ugualmente efficaci a costi più sostenibili. Tali prodotti non devono essere strumento per l'attuazione di tagli indiscriminati alla spesa farmaceutica e sanitaria da parte di Enti Regolatori, Regioni e ASL, ma risorsa: il risparmio generato da prodotti equivalenti e biosimilari, infatti, può e deve produrre valore nuovo, attraverso politiche attive di reinvestimento in ricerca, innovazione e servizi, nell'ambito stesso della SM.

### Definizione di farmaco ed enti coinvolti nel processo di autorizzazione all'immissione in commercio



Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il **farmaco** è **“una sostanza in grado di influenzare i processi fisiologici o patologici di un organismo vivente”**. I farmaci possono essere di origine naturale (animale, vegetale, minerale), semisintetici (se inseriscono radicali nei prodotti naturali), e sintetici.

**Tutti i medicinali** – “medicinale” è il termine utilizzato nelle direttive comunitarie che disciplinano il settore farmaceutico per indicare tali sostanze – **sono costituiti da un principio attivo e da vari eccipienti. Il primo rappresenta il componente da cui dipende l'effettiva azione curativa della sostanza. I secondi, invece, sono componenti c.d. inattivi, privi di ogni azione farmacologica, ma che svolgono importanti funzioni protettive nei confronti del principio attivo**, preservandolo, per esempio, dai possibili attacchi di agenti esterni potenzialmente dannosi, oppure rendendo stabili sospensioni o soluzioni, evitando quindi la sedimentazione del principio attivo sul fondo dei contenitori e facilitandone l'assorbimento da parte dell'organismo.

Il processo di autorizzazione alla commercializzazione – e all'utilizzo – dei medicinali è lungo e articolato e coinvolge diversi Enti a livello nazionale ed internazionale. I c.d. Enti Regolatori entrano in gioco quando si sono concluse positivamente le tre fasi di sperimentazione del farmaco.

I dati raccolti nel corso delle varie fasi e i risultati dei trial clinici devono essere presentati alle Autorità Regolatorie, ossia **EMA (European Medicine Agency)** e **AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)**, i quali sono chiamate come a esprimersi sull'efficacia e sulla sicurezza del farmaco, nonché sulla rispondenza dello stesso agli standard di qualità. Il giudizio positivo di EMA sui profili sopra menzionati, determina il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) in ambito europeo.

Ottenuta l'AIC da EMA, l'iter di autorizzazione prosegue davanti ad AIFA, Ente Regolatore nazionale che ha il compito di inserire il medicinale nel Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN), associandolo a una delle classi di rimborsabilità. Prima che il prodotto sia effettivamente disponibile per il paziente, è tuttavia necessario che anche le Regioni, le ASL e le singole Aziende Ospedaliere lo inseriscano nei rispettivi Prontuari Farmaceutici.

|       | EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA)  | AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)   | REGIONI, ASL E AZIENDE OSPEDALIERE  |
|-------|---|---|---|
| Chi è | È un'agenzia decentrata dell'Unione Europea, responsabile della valutazione scientifica, della sorveglianza e del monitoraggio della sicurezza dei medicinali sviluppati da aziende farmaceutiche per l'UE. | È l'autorità nazionale competente per l'attività regolatoria dei farmaci. È un ente pubblico che opera sotto la direzione del Ministero della Salute e la vigilanza del Ministero dell'Economia e delle Finanze. Collabora con numerosi altri enti istituzionali, tra cui l'Istituto Superiore di Sanità. | Le Regioni - in qualità di enti territoriali con potestà legislativa in specifiche materie e autonomia economica e finanziaria - e le ASL e le Aziende Ospedaliere - in qualità di enti pubblici dotate di autonomia imprenditoriale - hanno il compito di organizzare la rete dei servizi sanitari sul territorio, anche con riferimento alla spesa farmaceutica, in ottemperanza a quanto definito dai LEA. |

|                      |  |   |  |
|----------------------|--|---|--|
| <p>Che cosa fa</p>   | <p>Promuove lo sviluppo di nuovi medicinali e si adopera per consentire il tempestivo accesso da parte dei pazienti. Inoltre, ha un ruolo di sostegno alla ricerca e all'innovazione nel settore farmaceutico.</p>   | <p>Garantisce l'impiego sicuro e appropriato del medicinale, garantendone l'accesso unitario a livello nazionale e assicurando innovazione, efficienza e semplificazione delle procedure registrative. Governa altresì la spesa farmaceutica nazionale, assicurando e svolgendo, altresì, un importante ruolo politico sia nei confronti delle Agenzie regolatorie degli altri Paesi, sia verso le associazioni di pazienti e il mondo medico-scientifico, al fine di favorire maggiori investimenti in ricerca e sviluppo.</p> | <p>Oltre a governare la spesa farmaceutica, si occupano in particolare di aggiornare periodicamente i diversi Prontuari Farmaceutici, che rappresentano lo strumento giuridico che disciplina la prescrizione e l'acquisto dei farmaci.</p>  |
| <p>Come funziona</p> | <p>EMA si avvale delle competenze dei suoi comitati scientifici, i quali formulano raccomandazioni indipendenti sui medicinali per uso umano e veterinario sulla base di una valutazione scientifica globale dei dati. Valutazioni che determinano il rilascio dell'autorizzazione dei medicinali.</p> | <p>AlFA si articola in commissioni e comitati tecnici, il cui compito è quello di formulare indicazioni specifiche in merito alla prescrizione e all'utilizzo del farmaco. Particolarmente noti per la loro funzione sono il Comitato Prezzi-Rimborso, che ha il compito di negoziare la rimborsabilità dei farmaci e la Commissione tecnico-scientifica che, oltre a decidere sulla classe di rimborsabilità del farmaco, emette anche l'autorizzazione per l'immissione in commercio.</p>                                     | <p>In ognuno dei tre Enti operano delle specifiche commissioni tecniche che hanno la funzione di aggiornare i singoli Prontuari Terapeutici. La Commissione Terapeutica Aziendale, per esempio, opera una selezione dei medicinali inseriti nel Prontuario Terapeutico Aziendale. I c.d. farmaci innovativi sono un'eccezione poiché, proprio in considerazione delle loro caratteristiche, sono resi immediatamente disponibili a carico del SSN (art.10 L n.189 del 2012, nota come Legge Balduzzi).</p> |

## Procedure

EMA prevede diversi iter autorizzativi, detti appunto procedure.

**La più importante è la c.d. procedura centralizzata, la quale prevede il rilascio di un'unica autorizzazione all'immissione in commercio che permette la commercializzazione del medicinale e – quindi l'accesso da parte dei degli operatori sanitari e dei pazienti – in tutto il territorio dell'Unione Europea.**

L'AIC rilasciata dalla Commissione Europea su raccomandazione del Comitato per i Medicinali per uso Umano (CHMP) di EMA, è valida in tutti gli Stati membri dell'UE e nei Paesi dello Spazio Economico Europeo (Islanda, Liechtenstein e Norvegia).

**In una prima fase, l'autorizzazione di un nuovo medicinale prevede la pubblicazione di una determina in Gazzetta Ufficiale e l'inserimento in classe C (non rimborsabile). A seguito delle negoziazioni del Comitato Prezzi-Rimborso e della valutazione della Commissione Tecnico-Scientifica in merito alla effettiva classe di rimborsabilità (A, rimborsabilità a carico del SSN o H, farmaci ospedalieri), viene pubblicata una nuova determina in Gazzetta Ufficiale.**

**Riguardano essenzialmente l'aggiornamento continuo dei singoli Prontuari Terapeutici.** In particolare: il **PT Regionale (PTR)** è un importante strumento di governo clinico del farmaco e propone una selezione delle risorse terapeutiche disponibili che rispondono a standard di efficacia, di sicurezza e di sostenibilità economica; il **PT Ospedaliero Regionale (PTOR)**, è strumento di governo clinico e di ottimizzazione delle risorse economiche, ed è costituito da un elenco di farmaci di prevalente uso ospedaliero, elaborato sulla base dei principi attivi disponibili sul mercato; il **PT Aziendale (PTA)**, infine, rappresenta uno strumento vincolante ai fini della prescrizione e l'acquisto dei farmaci all'interno delle AUSL, in considerazione delle esigenze del territorio e delle aree specialistiche esistenti.

## Farmaci equivalenti e biosimilari

Negli ultimi anni, termini come: farmaci equivalenti, generici, originator, brand, o farmaci biologici, biosimilari, ecc. si sono diffusi in tutti i campi della medicina. Dai farmaci più comuni impiegati come antipiretici, a medicinali più specialistici, utilizzati nel trattamento di specifici ambiti di malattia come le patologie autoimmuni, compresa la sclerosi multipla.

|                             | FARMACO EQUIVALENTE   | FARMACO BIOSIMILARE   |
|-----------------------------|---|---|
| Definizione                 | Per medicinale equivalente si intende un medicinale che, oltre a contenere nella propria formulazione la stessa quantità di principio attivo, ha anche una bioequivalenza, con un altro medicinale di riferimento con brevetto scaduto.   | Medicinale “simile” per qualità, efficacia e sicurezza al farmaco biologico di riferimento, non coperto da brevetto: pur essendo costituito dalla stessa sostanza biologica del prodotto originatori, il farmaco biosimilare può presentare differenze minori dovute alla sua variabilità naturale, alla sua natura complessa e alle particolari tecniche di produzione utilizzate. |
| Controlli                   | È sottoposto agli stessi controlli e procedure di registrazione e vigilanza previste dalla legge per tutte le specialità medicinali in commercio, cui sovrintende AIFA.   | L'approvazione da parte di EMA è frutto di una attenta valutazione del c.d. “esercizio di comparabilità”, con il quale si accerta che la variabilità naturale e le differenze rispetto al medicinale di riferimento non influiscono sulla sicurezza ed efficacia del farmaco.   |
| Prezzo                      | La scadenza della copertura brevettuale permette di ottenere lo stesso prodotto a un prezzo al pubblico inferiore. La riduzione del prezzo non influenza la qualità, il controllo e le tecniche di produzione del medicinale, ma è il frutto di una sensibile riduzione dei costi di marketing. | Una volta autorizzato, il farmaco biosimilare può essere messo in commercio solo allo scadere del c.d. periodo di protezione commerciale del farmaco originator (solitamente 10 anni). <b>All'atto della commercializzazione, il medicinale viene venduto con un prezzo inferiore rispetto all'originator.</b>  |
| Legislazione di riferimento | D.Lgs. n.219 del 2006, che contiene la definizione di farmaco equivalente.  | Direttiva 2001/83/UE, che introduce e definisce il concetto di prodotto medicinale biosimilare, successivamente recepita dall'art.10, punto 7 del D.Lgs. n.219 del 2006.  |

## Sostituibilità automatica

**La sostituibilità automatica di un farmaco originator con un farmaco equivalente è possibile.**

A fronte di una prescrizione medica che indichi solamente il principio attivo del medicinale, oppure il nome del prodotto originator senza però indicare espressamente la c.d. “clausola di non sostituibilità”, il farmacista è tenuto a informare il paziente dell'esistenza sul mercato del relativo farmaco generico e a offrirlo in sostituzione all'originator. Per bioequivalenza si intendono quegli studi di farmacocinetica il cui obiettivo è quello di confrontare la biodisponibilità di due prodotti. Per biodisponibilità si intende la quantità di medicinale che passa nella circolazione generale dell'organismo dopo la sua somministrazione. In altre parole la bioequivalenza tra due medicinali è la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica.

**La sostituibilità automatica di un farmaco originator con un biosimilare, oppure tra biosimilari, non è consentita.**

La sostituzione da parte del farmacista può avvenire solo dopo consultazione con il medico prescrittore: la scelta del trattamento, infatti, è una decisione clinica che è sempre rimessa al medico e concordata con il paziente che, a sua volta, non può modificare la prescrizione ricevuta.



## Sviluppo e caratteristiche dei medicinali equivalenti e biosimilari

| MEDICINALE EQUIVALENTI   | MEDICINALE BIOSIMILARI  |
|--|---|
| Solitamente prodotto mediante sintesi chimica.   | Ottenuto da una fonte biologica.  |
| È solitamente possibile ottenere esattamente la stessa molecola.   | Metodi di bio-produzione specifici e la variabilità biologica naturale rendono possibile riprodurre la molecola con un elevato grado di similarità.   |
| In generale molecole più piccole, più facili da caratterizzare.  | Solitamente molecole di più grandi dimensioni, strutturalmente più complesse, che richiedono tecnologie multiple per la loro caratterizzazione.   |
| Raccolta completa dei dati sulla qualità farmaceutica.   | Raccolta completa di dati sulla qualità farmaceutica e, inoltre, ulteriori studi di compatibilità (accurata comparazione diretta tra il medicinale biosimilare e quello di riferimento per dimostrare un'elevata similarità a livello di struttura chimica, funzione biologica, efficacia, sicurezza e immunogenicità).   |
| I requisiti in termini di dati clinici sono principalmente studi farmacocinetici di bioequivalenza.  | Oltre a studi farmacocinetici e farmacodinamici comparativi, possono essere richiesti dati sulla sicurezza e l'efficacia, soprattutto per i medicinali biologici più complessi.   |
| <b>Tutte le indicazioni autorizzate per il medicinale di riferimento possono essere approvate sulla base della dimostrazione di bioequivalenza, senza bisogno di ulteriori dati clinici.</b> | Efficacia e sicurezza devono essere giustificate per ogni indicazione terapeutica. Tuttavia, non sono solitamente necessari studi clinici di conferma con il medicinale biosimilare per ogni indicazione autorizzata per il medicinale di riferimento. Una volta dimostrata la biosimilarità è possibile estrapolare i dati ad altre indicazioni, se l'evidenza scientifica disponibile, copre tutti gli aspetti specifici di tali indicazioni. |

## Accesso ai farmaci e terapie personalizzate in ambito sclerosi multipla: principali criticità

---

Negli ultimi decenni, il mondo della sclerosi multipla ha vissuto importanti progressi e trasformazioni sul piano farmacologico: se le prime terapie DMT sono nate a metà degli anni Novanta, generando un cambiamento epocale nella vita delle persone con SM che, per la prima volta hanno avuto una prospettiva terapeutica concreta, da allora il numero di farmaci disponibili per il trattamento della malattia è notevolmente cresciuto. Oggi, infatti, i clinici hanno la concreta possibilità di personalizzare il percorso di cura di ciascun paziente, non solo scegliendo le molecole più efficaci per le caratteristiche personali e di malattia, ma anche potendo condividere informazioni – ove possibile – sul farmaco che permette la modalità di somministrazione con il minore impatto sulla qualità e lo stile di vita dello stesso. In tal senso, infatti, l'avvento di diversi farmaci orali o con intervalli di somministrazioni medio-lunghi ha ulteriormente migliorato la qualità di vita e le prospettive delle persone con SM, anche rispetto alla conciliazione dei tempi di vita, cura e lavoro.

Tuttavia, se da un lato i progressi della ricerca scientifica e farmacologica hanno contribuito a ridefinire la realtà della sclerosi multipla, dall'altro – molto spesso – questo progresso si scontra con procedure farraginose e ritardi che rendono difficile l'accesso alle terapie innovative delle persone con SM.

Sempre più spesso, infatti, le terapie modificanti il decorso della malattia, presentano caratteristiche di innovatività che le rendono particolarmente efficaci ma al tempo stesso particolarmente costose. **Il necessario controllo dei profili di sicurezza di medicinali così complessi** (che in molti casi prevedono una somministrazione infusionale e provocano effetti indesiderati anche importanti), **insieme alle esigenze di governo della spesa farmaceutica, fanno sì che molti di questi prodotti medicinali siano soggetti a criteri di accesso molto restrittivi. Politiche e regolamentazioni provocano frequenti ritardi e difformità di accesso sul territorio nazionale, generando disuguaglianze a scapito dei pazienti.** Infatti, dopo aver ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte di EMA e dopo che AIFA ne ha stabilito il prezzo e lo ha inserito nella classe di rimborsabilità, il nuovo medicinale deve essere inserito a cascata nel sistema di Prontuari

che lo rendono effettivamente prescrivibile e, di conseguenza, disponibile per la persona con SM. I dati e l'esperienza di clinici e pazienti dimostrano che, spesso, gli ingranaggi della procedura si inceppano proprio sui Prontuari: le politiche di spesa e le procedure di aggiornamento dei singoli Prontuari possono differire da Regione a Regione e anche tra le singole ASL. Differenze che, come detto, si riflettono direttamente sul tempestivo ed egualitario accesso da parte delle persone con sclerosi multipla alle terapie più efficaci disponibili sul mercato.

Parallelamente alle problematiche di accesso, si pone un'altra importante questione legata in modo particolare ai farmaci sintomatici. **Molti dei prodotti medicinali destinati alla cura di specifiche manifestazioni sintomatiche della SM sono inseriti in classe C e, quindi, non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, o rimborsati solo ed esclusivamente per particolari dosaggi.**

**La non rimborsabilità della maggior parte dei farmaci sintomatici pone una barriera di natura economica all'accesso:** se alcune persone con SM hanno il riconoscimento di un'esenzione totale, per molti, il costo di tali medicinali può essere – e molto spesso è – particolarmente oneroso. In questo contesto, dunque, quando non supportate da un sistema sociale previdenziale efficiente ed efficace, **molte persone con SM sono costrette a rinunciare al trattamento di sintomi che hanno un elevato impatto sulla loro qualità di vita, o a scegliere farmaci meno efficaci, o addirittura non indicati, perché gratuiti.** Anche in questo caso, come per le terapie a lungo termine, si pongono questioni che richiamano i principi costituzionali di uguaglianza e pari opportunità, ma che – ancora una volta – si scontrano con le esigenze di governo e contenimento della spesa farmaceutica.

In definitiva, anche con riferimento ai profili di accesso e di rimborsabilità, i farmaci biosimilari ed equivalenti possono aprire nuove prospettive, garantendo prodotti efficaci a tutti, in tempi e costi più contenuti per tutti.

## Status dei medicinali biosimilari: riferimenti legislativi e relativi *position paper*

---

Il mercato europeo per i medicinali biosimilari è in continua espansione: lo sviluppo e l'utilizzo di prodotti biologicamente simili agli originator rappresenta, infatti, un'opportunità per un'ottimizzazione delle risorse e una maggiore efficienza dei sistemi sanitari e assistenziali, a parità di efficacia e sicurezza. **Tali prodotti rappresentano, dunque, uno strumento concreto per lo sviluppo di un mercato farmacologico competitivo e concorrenziale, funzionale a un sistema sanitario sostenibile, in grado di garantire a tutti terapie innovative:** i medicinali biosimilari possono garantire non solo un'efficace personalizzazione delle terapie, ma possono altresì potenzialmente soddisfare una domanda crescente di farmaci.

Nonostante ciò, sono, tuttavia, ancora riscontrabili numerose differenze tra i diversi Stati Membri dell'Unione Europea: sia rispetto ai tassi di utilizzo di tali prodotti, sia in merito alle politiche di regolamentazione dei prezzi. Situazioni che hanno determinato il proliferare di *position paper* da parte delle varie Agenzie Regolatorie.

La prima ad esprimere una posizione in merito al tema dei biosimilari è stata EMA che, nel settembre del 2012 ha diffuso un documento in cui, oltre a definire il concetto di medicinale biosimilare – “medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico che è già stato autorizzato (il c.d. medicinale di riferimento)” – chiarisce che **il suo ruolo si limita alla mera valutazione del medicinale biosimilare ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.** In altre parole, dunque, EMA, riconoscendo le peculiari caratteristiche dei farmaci biosimilari – ossia la loro naturale variabilità che li rende simili ma non identici all'originator – specifica che **non è suo compito dettare precise raccomandazioni in merito all'opportunità di utilizzare un medicinale biosimilare in modo intercambiabile con il medicinale di riferimento: tale valutazione – dice EMA nel documento – deve essere fatta direttamente dal medico curante.**

In Italia, l'anno successivo, nel 2013, anche AIFA pubblica il suo primo *position paper* sul tema, chiarendo che **i farmaci biosimilari – per le loro caratteristiche – non possono essere considerati alla stregua dei medicinali equivalenti e,**

**dunque, a questi non può applicarsi la sostituibilità terapeutica automatica.** Anche AIFA, infatti, sostiene la stessa posizione dell'Agenzia Europea, ribadendo che la scelta di utilizzare un farmaco biologico o un biosimilare per il trattamento di una determinata condizione di salute è una decisione clinica e, come tale, prerogativa assoluta del medico specialista prescrittore. Non solo, l'Agenzia Italiana del Farmaco pur riconoscendo i farmaci biosimilari come concreta opzione terapeutica cui i curanti possono attingere, di fatto specifica che tale scelta è da preferire solamente quando, soprattutto nel trattamento di soggetti c.d. "naive" (ossia pazienti che non hanno mai assunto altre terapie o le hanno assunte in un periodo sufficientemente distante), tali prodotti costituiscono un vantaggio economico.

A questo primo documento di AIFA sono seguite nel tempo diverse valutazioni tecniche che hanno determinato un secondo importante *position paper*, quello del 2018, in cui **l'Agenzia, riprendendo in parte la sua pozione iniziale, si riserva tuttavia la possibilità di valutare ogni caso e di modificare la propria posizione sui singoli prodotti in considerazione sia del tempo di commercializzazione degli stessi, sia delle evidenze scientifiche acquisite e del numero di pazienti trattati nella pratica clinica.** Infine, AIFA chiarisce che ogni sua posizione sarà altresì basata sui risultati di specifici documenti (i Periodic Safety Update Report pubblicati da EMA; i Post-Authorisation Efficacy Study, PAES; i Post-Authorisation Safety Study, PASS), e sulle informazioni derivanti da eventuali registri di utilizzo e di monitoraggio di questi farmaci.

Il 13 settembre 2022, EMA e HMA, l'**Heads of Medicines Agencies (la rete dei Direttori delle Agenzie per i medicinali)**, hanno rilasciato una dichiarazione congiunta in cui confermano che **i medicinali biosimilari approvati in UE sono intercambiabili con il medicinale di riferimento o con un biosimilare equivalente.** In altre parole, i due enti riconoscono espressamente che il biosimilare che sostituisce il farmaco di riferimento garantisce la stessa efficacia per il paziente.

**Per quanto attiene, invece, la c.d. sostituibilità automatica** – ossia la possibilità per il farmacista di dispensare un medicinale al posto di un altro uguale o simile, senza consultare previamente il medico prescrittore – **il comunicato in questione rimette la scelta alla competenza dei singoli Stati Membri, evitando così di assumere una pozione formale.**

Un orientamento, quello di EMA e HMA, che è stato ripreso da AIFA, la quale ap-

punto, oltre a riconoscere l'intercambiabilità del biosimilare con il proprio originator, continua a ribadire la non applicabilità della sostituibilità automatica senza la consultazione del medico prescrittore. Come detto, infatti, la scelta è clinica e deve essere affidata al medico e concordata con il paziente: **la volontà di AIFA è infatti di incentivare il dialogo medico-paziente sulle scelte terapeutiche a disposizione, contribuendo alla formazione di pazienti consapevoli e partecipi.**

### Riferimenti ai principali documenti



- Questions and Answers on biosimilar medicines, EMA/837805/2011, 27 settembre 2012
- Primo Position Paper AIFA, 28 maggio 2013
- Adozione del Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari (Determina n. DG/629/2018)
- Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, AIFA, 27 marzo 2018
- Biosimilar in the UE, Information Guide for Healthcare Professionals
- Prepared Jointly by the European Medicines Agency and the European Commission, 2 ottobre 2019
- Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the UE, 19 settembre 2022, EMA/627319/2022

# Medicinali equivalenti e biosimilari nella SM: il ruolo di operatori sanitari, pazienti e Associazione di pazienti

---

Come si è detto più volte in queste pagine, seppure i medicinali equivalenti e biosimilari rappresentino una opportunità concreta per garantire la sostenibilità presente e futura del Servizio Sanitario Nazionale, il tema fa ancora discutere Enti Regolatori, Istituzioni e comunità di medici e pazienti, i quali pongono punti di vista diversi, tutti condivisibili, e con una scala di priorità e valori non sempre condivisa.

Ciò che è certo, è che tutti sono chiamati a fare la loro parte e, in tal senso, è quanto mai utile **approfondire qual è o quale può essere il ruolo di ciascun operatore sanitario che, nel suo lavoro quotidiano, supporta – ognuno per le proprie competenze – persone con sclerosi multipla e patologie correlate durante tutto il percorso terapeutico.**

22

## ***Il neurologo del Centro SM***

Il momento della condivisione delle opzioni terapeutiche e della scelta di un determinato medicinale con la persona con SM o patologie simili è assolutamente centrale non solo in relazione al piano terapeutico e alla compliance del paziente, ma anche con riguardo ai principi di farmaco-economia e politica di spesa pubblica. Il neurologo del Centro SM, in qualità di medico prescrittore che accompagna il paziente nell'avvio o nel cambio di una terapia, riveste un ruolo importantissimo nel garantire al contempo la migliore terapia per la singola persona e l'ottimizzazione delle risorse disponibili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale.

Nel caso specifico di medicinali biosimilari autorizzati da EMA e, quindi, di comprovata efficacia e tollerabilità, **il neurologo potrebbe sentirsi professionalmente ed eticamente tenuto a operare la scelta terapeutica meno onerosa per il Servizio Sanitario, soprattutto quando la persona con SM sta intraprendendo il suo primo percorso terapeutico dopo la diagnosi. Tale approccio potrebbe tuttavia variare in caso di terapie già in corso che hanno dimostrato essere efficaci e ben tollerate dal paziente.** Nel caso dei farmaci equivalenti, verranno seguite sostan-

zialmente le indicazioni emesse da AIFA ed entrate da tempo nella pratica. Fermo restando che nel caso dei DMT dovrà essere posta attenzione sull'insorgenza di eventuali effetti collaterali derivanti dallo switch e il neurologo dovrà essere in grado di fornire il supporto informativo del caso.

Pur riconoscendo l'importante ruolo del neurologo nel rendere consapevole e attivamente partecipe la persona con SM e patologie correlate delle motivazioni cliniche e non che orientano una certa scelta terapeutica, è altrettanto importante riconoscere e garantire al medico prescrittore una certa discrezionalità nell'individuare – proprio nell'ottica della personalizzazione delle terapie – il percorso terapeutico più idoneo ed efficace per il paziente. Soprattutto quando il trattamento con un dato medicinale è in corso da anni e continua a dare risultati efficaci e un impatto migliorativo sulla qualità di vita della persona con SM o patologie correlate.

## ***L'infermiere del Centro SM***

L'infermiere è l'operatore sanitario che più di tutti svolge un ruolo chiave nella relazione continua con i pazienti: sia durante il ricovero, sia nella presa in carico ambulatoriale. In tal senso, quindi, **l'infermiere del Centro SM è certamente la figura che per esperienza e professionalità può fare la differenza nel fornire informazioni, sostegno e rassicurazioni durante tutte le fasi del percorso terapeutico e, di conseguenza, anche nel processo di switch terapeutico verso farmaci siano essi equivalenti o biosimilari.**

Come per il neurologo, anche per l'infermiere è importante tenere a mente che **la comunicazione assume un ruolo chiave soprattutto nella fase di introduzione e descrizione del farmaco biosimilare ai pazienti:** rassicurare – ove richiesto – le persone con SM e patologie correlate sull'efficacia e sulla sicurezza di tali medicinali, come per ogni altra terapia presente sul mercato, è fondamentale per la consapevolezza e la compliance al trattamento. Ciò rende necessario che l'infermiere sia adeguatamente informato e formato sui diversi medicinali biosimilari impiegati nel trattamento della SM e delle patologie correlate, per poter essere riconosciuto come fonte autorevole di informazioni da parte della comunità di pazienti.

Alcune persone con SM e patologie similari, di fronte al cambio terapia – sia pure solo uno switch del prodotto medicinale utilizzato – spesso possono sviluppare

ansia e insicurezza, stati emotivi che sempre con una buona informazione possono essere gestiti dall'infermiere e dal neurologo, capace di rispondendo alle tante domande che affollano la mente dei pazienti.

## ***Il farmacista ospedaliero***

Il farmacista ospedaliero svolge un ruolo importante nei processi di governo della spesa farmaceutica – in termini soprattutto di approvvigionamento e ottimizzazione delle risorse farmaceutiche – nonché rispetto agli importanti profili di farmacovigilanza.

In riferimento ai medicinali biosimilari utilizzati nel trattamento della sclerosi multipla, è utile ricordare che **il farmacista ospedaliero può e deve svolgere anch'egli un'importante funzione informativa rispetto al medicinale che lo stesso consegna alle persone con SM e patologie correlate. Soprattutto nel caso di quelle terapie modificanti il decorso della malattia che non richiedono una somministrazione in ambiente ospedaliero** e che sono gestite direttamente dal paziente, a casa. Le sue competenze, infatti, lo rendono l'operatore che meglio può – e dovrebbe – fornire chiarimenti e risposte ai dubbi e alle domande dei pazienti. Insomma, come già accade per i farmacisti che ci accolgono nelle loro farmacie private sul territorio, anche il farmacista ospedaliero può e deve diventare un punto di riferimento importante per ricevere informazioni sui medicinali. **Ovviamente, come indicato dallo specifico *position paper* di AIFA sui biosimilari, egli non può operare la sostituzione automatica di un farmaco "originale", con un biosimilare, senza aver prima consultato lo specialista che ha effettuato la prescrizione.** Nel caso dei farmaci equivalenti ciò sarà possibile tranne nei casi in cui il neurologo curante esplicitamente indichi la cosiddetta "non sostituibilità" del farmaco in questione.



## Il posizionamento della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO), sui farmaci biosimilari

Nel 2015, SIFO ha pubblicato il documento *Position Paper sui Farmaci biosimilari della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie*.

Tra le varie tematiche relative ai farmaci biosimilari che SIFO affronta in questo importante documento, la Società Italiana di Farmacia Ospedaliera afferma che la sostituibilità automatica del farmaco originator con un biosimilare – il cui fine è ottenere il massimo vantaggio da un mercato farmaceutico molto attivo – sarà possibile solo se farmacisti ospedalieri e medici saranno coinvolti nel trovare strumenti utili per la definizione chiara dei termini e dei criteri che devono guidare tale procedura. Inoltre, SIFO rimarca il ruolo centrale e imprescindibile del farmacista ospedaliero nella valutazione dei dati<sup>1</sup> provenienti da studi clinici registrativi o dal Real World Evidence, nonché dal monitoraggio attivo della distribuzione di tali farmaci: le sue competenze di farmacovigilanza e le capacità di valutazione critica, infatti, potrebbero porre questa figura tra i più autorevoli sostenitori dell'uso sicuro dei biosimilari.

Infine, il *position paper* pone l'accento sul ruolo di garante del farmacista ospedaliero di un'informazione libera e corretta sui medicinali, funzione che può rafforzare la fiducia verso l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari. Fiducia che, come la stessa SIFO sottolinea nel documento, ad oggi è ancora carente proprio a causa di una scarsa informazione e di un coinvolgimento insufficiente dei pazienti. Per tale ragione, in conclusione, SIFO sostiene l'importanza di istituire dei gruppi di lavoro interdisciplinari per raccogliere informazioni utili a tutti gli attori coinvolti: Istituzioni, società scientifiche, operatori sanitari, pazienti e organizzazioni di pazienti.

<sup>1</sup> AISM come Associazione di pazienti ritiene che la valutazione dei dati debba vedere coinvolta anche la figura del neurologo, che potrà collaborare portando la sua expertise in materia.

## Il medico di medicina generale

Tra gli operatori sanitari coinvolti a pieno titolo nel percorso di consapevolezza dei pazienti rispetto all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci biosimilari ed equivalenti, nonché sulle politiche di risparmio e reinvestimento concreto che l'utilizzo di tali medicinali alimenta, c'è anche il medico di medicina generale.

**Nella presa in carico della sclerosi multipla e delle patologie correlate, il medico di medicina generale è la figura che, molto spesso, gestisce la prescrizione – e monitora l'assunzione – di diversi farmaci sintomatici più raramente quella dei DMT, che viene invece svolta dal centro clinico.** Come visto nel corso di queste pagine, molti dei prodotti originator, sono stati affiancati, nel tempo, da uno o più medicinali equivalenti: **anche in questo caso, dunque, è compito del c.d. medico di base agire un importante ruolo di informazione, rassicurazione e sensibilizzazione rispetto all'uso di prodotti equivalenti.** Ogni informazione deve essere chiara ed esaustiva, in grado di rispondere effettivamente ai dubbi e alle domande di pazienti e caregiver. Un ruolo che diventa ancora più importante, quello del medico di medicina generale, anche in considerazione delle possibili comorbidità e delle relative interazioni farmacologiche, oltre che alla farmacovigilanza, che lo stesso può trovarsi a gestire.

26

### Lo Studio EQUIPE sui modelli di utilizzo dei farmaci equivalenti in medicina generale



Nel 2019, durante il congresso dei medici di famiglia è stato presentato lo studio EQUIPE realizzato dall'Istituto di Ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie insieme con Assogenerici. Lo studio ha valutato i modelli di utilizzo dei farmaci equivalenti in medicina generale nel decennio 2008-2018, quantificando altresì il grado di switching tra farmaco originator ed equivalente e tra quest'ultimo e il prodotto brandizzato, con particolare riferimento ad alcune patologie molto diffuse tra cui, per esempio, l'ipertensione arteriosa, le malattie ischemiche e la depressione.

Tra le conclusioni dello studio si rileva in particolare il dato che una percentuale dei medici di famiglia risulta ancora diffidente nei confronti dell'utilizzo

di farmaci equivalenti, anche se – prosegue lo studio – a seguito di una forte campagna di informazione e di una importante azione di formazione sull'argomento, si è registrato un aumento dell'utilizzo dei medicinali equivalenti da parte dei medici di medicina generale

In un contesto che per certi versi appare ancora divisivo, in cui occorre fare ancora molto in termini di corretta informazione, anche il paziente – in questo caso la persona con SM o con patologie correlate – e l'Associazione di pazienti possono svolgere un ruolo attivo.

### ***La persona con sclerosi multipla o con patologie correlate***

Per superare diffidenze e dubbi sul tema dei farmaci equivalenti e biosimilari, come già detto, è fondamentale che ciascuno degli operatori sanitari coinvolti nella presa in carico relativa al percorso terapeutico della persona con sclerosi multipla o patologie correlate, fornisca tutte le informazioni necessarie ad una piena consapevolezza verso la terapia medicinale che si sta per intraprendere. Ciò è tanto più vero ed importante, nel caso specifico di terapie già in corso con farmaci brand che si apprestano a subire uno switch verso un prodotto biosimilare o equivalente: in queste situazioni è **fondamentale mettere in atto una reale collaborazione tra tutti i membri dell'équipe interdisciplinare, al fine di favorire una comunicazione efficace, coerente e chiara a tutti i livelli.**

Tale approccio, infatti, pone al centro la persona con SM o con patologie correlate e spesso il caregiver – sia nelle scelte cliniche, sia nel coinvolgimento attivo in tutti i processi decisionali che la riguardano – determinando miglioramenti nella qualità e nell'aderenza alla terapia, che generano indirettamente dei risvolti positivi anche sui più generali costi di assistenza sanitaria.

Ed è proprio con riferimento alla centralità della persona con SM o patologie correlate che è importante rammentare ancora una volta l'importanza di un reinvestimento fattivo delle risorse risparmiate grazie all'utilizzo di farmaci equivalenti e biosimilari, in ricerca, innovazione e servizi, sempre in ambito sclerosi multipla.

Ovviamente, se da un lato vi è una “responsabilità informativa” a carico degli operatori sanitari, ognuno per le proprie competenze e secondo il proprio ruolo, dall’altro è altrettanto necessario sensibilizzare e stimolare le persone con SM o patologie correlate – e più in generale tutti i pazienti – ad essere proattivi, soprattutto riguardo al diritto ad un’informazione corretta, completa e tempestiva in merito alle scelte cliniche, terapeutiche e assistenziali che le riguardano. In altre parole, le persone con SM e patologie correlate non devono avere il timore di porre domande, di chiedere spiegazioni e maggiori informazioni riguardo ogni scelta che gli viene presentata, in particolare quando si tratta di una scelta terapeutica. **Un ruolo attivo dei pazienti rappresenta uno stimolo concreto al miglioramento dei modelli di presa in carico attualmente in uso.**

## AIMS

28

AIMS è l’unica associazione in Italia che opera a 360 gradi sulla sclerosi multipla e che da sempre si impegna per garantire a tutte le persone con SM e patologie correlate e ai loro familiari, informazioni chiare e complete e sempre aggiornate sulla malattia e sui temi ad essa correlati. Inoltre, nell’ambito delle tante e diverse attività che l’Associazione insieme alla sua Fondazione realizza quotidianamente al fine di dare risposte concrete ai bisogni delle persone, particolare importanza riveste – con riferimento a questo specifico ambito – l’impegno nel rappresentare e difendere i diritti attraverso la realizzazione dell’Agenda 2025. Un documento programmatico che può essere definito “corale”, in quanto frutto dell’ampia consultazione #1000azionioltrelaSM dei diversi stakeholder di riferimento, primi fra tutti, proprio le persone con SM e patologie correlate.

**L’Agenda e il ruolo di AIMS nel promuovere e stimolare l’impegno concreto di tutti gli attori coinvolti nel sistema di presa in carico e non solo, assume in questo contesto particolare valore: i nodi che più volte sono stati citati in queste pagine (sostenibilità economica, reinvestimento, formazione degli operatori, informazione, empowerment ed engagement dei pazienti nei processi decisionali ed attuativi che gli riguardano direttamente), con specifico riguardo ai farmaci equivalenti e biosimilari corrispondono a precisi punti contenuti nell’Agenda della SM e delle patologie correlate 2025.** Segno che l’Associazione oggi rappresenta il motore propulsore di un cambiamento condiviso con Istituzioni, operatori sanitari e persone, che si potrà realizzare solo con l’effettivo e responsabile apporto di tutti.

In questo senso, dunque, **il ruolo di AISM è ancora una volta quello di fare formazione/informazione su un tema poco approfondito – soprattutto con riferimento alla sclerosi multipla e alle patologie correlate – con l’obiettivo preciso di offrire agli operatori strumenti utili e concreti per affrontare tematiche complesse, come questa dei farmaci equivalenti e biosimilari, con i propri pazienti e, alle persone, un primo pacchetto di informazioni chiare e complete sull’argomento.**

Accompagnare i diversi attori coinvolti in un processo di dialogo continuo, orientato allo scambio e a informazione trasparente atta a creare consapevolezza e coinvolgimento, è infatti un ruolo imprescindibile dell’Associazione di pazienti, unitamente al costante monitoraggio delle politiche, con una funzione di sentinella a difesa dei diritti delle persone con SM e patologie correlate.

## La farmacovigilanza

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la farmacovigilanza come la scienza che racchiude l'insieme delle attività finalizzate all'identificazione, valutazione, comprensione e prevenzione degli eventi avversi, o di qualsiasi problema correlato all'uso dei medicinali. L'obiettivo è dunque quello di assicurare che i benefici generati dall'utilizzo di un medicinale siano sempre superiori ai rischi.

Il concetto di rischio è intrinseco all'idea stessa di farmaco: nessun prodotto medicinale ne è esente. Per questo è necessario sorvegliare costantemente il profilo di tollerabilità dei prodotti presenti sul mercato.

**Secondo la più recente definizione adottata dalla Comunità Europea, si dice reazione avversa una reazione nociva e non voluta conseguente all'utilizzo di un farmaco**, incluse le reazioni scatenate da sovra-dosaggio, uso improprio, abuso, errori medici e, infine, all'uso non conforme alle condizioni autorizzate dagli enti preposti, rispetto alla patologia, alla popolazione o alla posologia (uso off-label). Rientra nella definizione di reazione avversa anche l'esposizione per motivi professionali.

30

La normativa europea in materia è stata modificata dal Regolamento UE 1235/2010, reso effettivamente esecutivo il 2 luglio 2012, e dalla Direttiva 2010/84/UE, con la quale si chiede ad operatori sanitari e cittadini di essere proattivi, segnalando qualsiasi sospetta reazione avversa.

Anche AIFA sostiene e promuove programmi e studi di farmacovigilanza attiva, per aumentare le conoscenze sui singoli medicinali e definire sempre meglio i profili di sicurezza d'uso per migliorare le modalità di utilizzo, stabilendo un profilo di sicurezza sempre più corrispondente alla reale pratica clinica (anche attraverso una più precisa e chiara descrizione caratteristiche dei pazienti in trattamento).

Oltre che dalle segnalazioni dirette di sospette reazioni avverse, i dati sulla sicurezza dei farmaci sono altresì ricavabili da fonti diverse come, per esempio: studi clinici, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche.

In caso di sospetta reazione avversa, sono tuttavia previste specifiche procedure di segnalazione agli Enti competenti. In particolare, è possibile:

- ! • Compilare la scheda di segnalazione e inviarla via e-mail al Responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la reazione avversa;
- ! • Direttamente online, sul sito AIFA (<https://servizioonline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>)



# Glossario

**Intercambiabilità:** Secondo la definizione dell'OMS l'intercambiabilità riguarda: "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica" (Ref: WHO Technical Report Series, No. 937, 2006). Ciò riguarda la possibilità di cambiare un medicinale equivalente e biosimilare con un altro che si prevede abbia il medesimo effetto clinico. Ciò può significare sostituire un medicinale di riferimento con un medicinale biosimilare (o viceversa) o sostituire il medicinale biosimilare con un altro medicinale biosimilare.

**Non sostituibilità:** dicitura che il medico può decidere di utilizzare (fatte le sue considerazioni cliniche) sulla ricetta per fare in modo che un farmaco non venga sostituito con un farmaco equivalente. Per approfondimenti [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/vers\\_stampabile\\_precisazioni\\_prescrizioni.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/vers_stampabile_precisazioni_prescrizioni.pdf).

**Switch:** il medico prescrittore decide di passare da un medicinale ad un altro con il medesimo scopo terapeutico, in particolare lo switch può avvenire con un altro principio attivo appartenente o meno alla stessa classe farmacologica, oppure un originator con un equivalente, o anche tra due equivalenti dello stesso originator.

**Sostituibilità:** fa riferimento alla pratica di sostituire un medicinale con altro medicinale (bioequivalente con il

medicinale di riferimento), spesso più economico per il SSN o per il paziente, che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa delle sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione.

**Sostituibilità automatica:** la pratica per cui i farmacisti hanno la facoltà, oppure sono tenuti, conformemente a norme nazionali o locali, a dispensare, al posto del medicinale prescritto, un farmaco equivalente e intercambiabile senza dover consultare il medico prescrittore. (vale per i farmaci definiti equivalenti)

**Multiswitch:** vari passaggi da biosimilare a biosimilare economicamente più conveniente che sarebbe la conseguenza di una eventuale sostituibilità automatica. In questo contesto sarebbe altamente probabile l'insorgenza di fenomeni secondari legati alla immunogenicità inducibile da proteine eterologhe che, come è noto, possono insorgere anche a lunga distanza dall'inizio del trattamento.

**Sostenibilità economica:** poter utilizzare farmaci diversi non è una scelta che va a discapito dell'efficacia farmacologica, ma va ad integrare il concetto di sostenibilità economica, ove la differenza di costo tra i due farmaci viene reinvestita in altri settori come per esempio la ricerca scientifica, il sostegno o la creazione di nuovi servizi dedicati alle persone con quella determinata patologia.

## Bibliografia e sitografia

*Position Paper sui farmaci biosimilari della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, SIFO, Edizioni il Campano, ottobre 2015*

*SIMG: “La prescrizione dei farmaci generici aumenta nei ‘nuovi’ pazienti il ritorno all’originator solo in casi rari”, comunicato stampa 28 Novembre 2019, 36° Congresso Nazionale SIMG “Progetti e Strumenti per la Medicina Generale del Futuro*

*Parere sulla terapia con Copaxone, 24 giugno 2018 Società Italiana di Neurologia e Gruppo di studio della Sin sulla Sclerosi Multipla*

*Parere sulla terapia con Copaxone e Copemyl nella Sclerosi Multipla, 8 gennaio 2018, Società Italiana di Neurologia e Gruppo di studio della Sin sulla Sclerosi Multipla*

*Il farmaco equivalente per il paziente: giudizi e percezione di efficacia  
Tecla Mastronuzzi, Davide Ficco, Ignazio Grattagliano, Rivista Società Italiana di Medicina Generale n. 1 • vol. 28 • 2021*

*La gestione dello switch tra medicinali biologici similari  
Guida informativa e di comunicazione per infermieri European Specialist Nurses Organization, Versione 1.1 - 9 maggio 2019*

*Questions and Answers on biosimilar medicines, EMA/837805/2011,  
27 settembre 2012*

*Primo position paper AIFA, 28 maggio 2013*

*Adozione del Secondo Position Paper sui farmaci biosimilari.  
Determina n. DG/629/2018 (GU Serie Generale n.104 del 07-05-2018)*

*Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari, AIFA, 27 marzo 2018*

*Biosimilar in the EU, Information guide for healthcare professionals  
Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission,  
2 ottobre 2019*

*Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU, 19 September 2022, EMA/627319/2022*

[www.aism.it](http://www.aism.it)

[www.aifa.it](http://www.aifa.it)

[www.ema.europa.eu/en](http://www.ema.europa.eu/en)

[www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it)



*Con il contributo incondizionato di*

**SANDOZ**